

## SINDROME DE CUSHING

MV- Esp-Elber A. Soler Arias ([endovett@gmail.com](mailto:endovett@gmail.com)), Universidad de Buenos Aires, Argentina

El hipercortisolismo o Síndrome de Cushing (SC) es el cuadro clínico y bioquímico que resulta de la excesiva y crónica secreción de cortisol generalmente inducida por un tumor hipofisario con secreción autónoma de la hormona adrenocorticotrofica (ACTH). Este origen afecta al 85% de los perros con SC. Adicionalmente, los tumores originados en la corteza adrenal representan el restante 15% de los casos de SC en el perro (adenomas o carcinomas). Otras causas de SC en el perro, además del origen hipofisario (ACTH-dependiente) y adrenal (ACTH-independiente) son el síndrome de ACTH ectópica (tumor no hipofisario) por un tumor neuroendocrino, el hipercortisolismo dependiente de la comida (receptores aberrantes a GIP) y la hiperplasia adrenocortical bilateral primaria.

### Diagnóstico del Síndrome de Cushing

No existe un tests diagnóstico que tenga 100% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del síndrome de Cushing. Por lo que el diagnóstico debe basarse en la combinación de los signos clínicos (poliuria-polidipsia, polifagia, jadeo en reposo) y los hallazgos anormales en el examen físico (abdomen abalonado, piel fina e inelástica, calcinosis de la piel), el hemograma (eritrocitosis, leucograma de estrés, trombocitosis), la bioquímica sanguínea (elevación FAS, ALT, colesterol total) y el urianalisis (baja densidad urinaria, proteinuria). Debemos ser conscientes que no todos los perros tienen la combinación de signos y la bioquímica típica de la enfermedad, por lo que su exclusión debería siempre realizarse mediante tests dinámicos de diagnóstico (Ej. Supresión con dexametasona). Estos tests hormonales deben cumplir con estos 2 requisitos:

1. Confirmar el exceso sostenido de cortisol: El exceso de cortisol podemos evaluarlo a través de la *relación cortisol creatinina urinaria*, en una muestra colectada en la mañana, alejada por lo menos 48 horas de la última visita al veterinario. Además debemos excluir el uso previo de glucocorticoides (orales, tópicos, inhalados).
2. Confirmar la pérdida de la sensibilidad del eje H-H-adrenal a la acción de la dexametasona: esta pérdida de sensibilidad la evaluamos a través del cortisol sanguíneo o urinario luego de la administración de una dosis de 0.01 mg/kg de dexametasona por vía intravenosa o vía oral, respectivamente. En el caso de la dexametasona IV, se debe evaluar el cortisol basal, 4 horas y 8 horas post-aplicación. En el caso de la vía oral, se recoge una muestra de orina para evaluar la relación cortisol creatinina “basal” en orina en la mañana, se administra la dexametasona oralmente, luego se saca al animal a orinar a las 4 horas para que vacíe la vejiga (se descarta esa orina), y finalmente se colecta la orina de las 8 horas post-dexametasona para relación cortisol creatinina “Post-dexametasona”. Con cualquiera de las dos pruebas, un cortisol a las 8 horas por debajo del rango establecido por cada laboratorio (generalmente < 1.4 mcg/dl para el cortisol plasmático) descarta la enfermedad.

Una vez establecido el diagnóstico del SC, nos dirigimos en busca de su origen. Para esto empleamos las imágenes diagnósticas: ultrasonido para confirmar o descartar un tumor en cualquiera de las dos glándulas adrenales o una tomografía/resonancia magnética de cabeza para evaluar el tamaño de la glándula hipófisis, generalmente empleado para descartar un macro tumor hipofisario. Un ratio P:B (altura pituitaria: área cerebral > 0.31

es compatible con el agrandamiento hipofisario y se correlaciona con la posibilidad de un microadenoma/hiperplasia de las células corticotropas. El empleo de la determinación de ACTH endógena es útil en la diferenciación hipofisario/adrenal especialmente cuando hay presencia de una lesión adrenal bilateral, en donde en caso de tratarse de hiperplasia nodular ACTH-dependiente su valor será normal a alto, mientras que si se trata de un adenoma/carcinoma bilateral, la concentración de ACTH será baja o suprimida.

### **Tratamiento del Síndrome de Cushing**

El tratamiento definitivo para el SC es la hipofisectomía o la adrenalectomía. Sin embargo en el primer caso existen limitaciones en cuanto a la disponibilidad de los centros especializados en este procedimiento, existiendo pocos en el mundo. En cuanto a los tumores adrenales, la adrenalectomía, incluso con invasión de los vasos locales (vena frénica abdominal o vena cava caudal) en manos de un cirujano experto resulta en la opción de elección. Así mismo, el tratamiento con un adrenolíticos como el Mitotano, puede ser de elección en estos casos, y más aún en casos de metástasis cortico adrenales en hígado o pulmón.

Otros fármacos como Cabergolina (agonista dopaminérgico), ácido retinoico 9-Cis y los análogos de la somatostatina (Pasireotide, Octreotide) son empleados en perros con SC orientados al origen hipofisario. El costo elevado de los análogos de la somatostatina los convierte en una opción poco viable. Por otro lado, el uso de Cabergolina y ácido retinoico son más ampliamente empleado en el contexto de los tumores hipofisarios en perros con SC, mostrando una eficacia que va desde el 40 al 50% evaluado a través de la reducción del tamaño hipofisario, cortisol urinario y resolución de los signos clínicos propios de la enfermedad. Estos fármacos en teoría no tendrían ninguna indicación en el tratamiento del SC de origen adrenal.

Finalmente tenemos a Trilostano, un inhibidor de la enzima 3BHSD involucrada en la síntesis de cortisol en la glándula adrenal, por lo que su empleo está indicado en el origen hipofisario como adrenal. Las dosis iniciales propuestas son de 1 mg/kg de peso corporal cada 12 horas con comida. Aunque la resolución de los signos clínicos y de las alteraciones de la bioquímica en la mayoría de los casos ocurre con Trilostano, actualmente No existe un método de monitorización de la terapia que sea mas efectivo que la normalización de los signos clínicos con la ayuda del cortisol sanguíneo pre-toma de la dosis del medicamento.